

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

30.7.2004

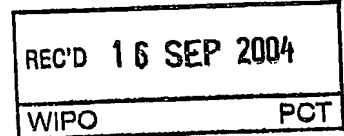
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 3 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 8 3 8 4 0
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 2 8 3 8 4 0]

出 願 人 参 天 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):



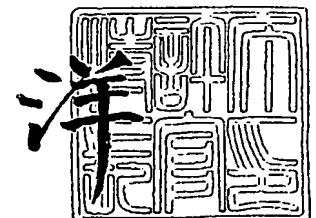
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2 0 0 4 年 9 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 P030384
【提出日】 平成15年 7月31日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/557
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
 【氏名】 木村 章男
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
 【氏名】 山田 博
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
 【氏名】 門 武博
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
 【氏名】 池田 雅幸
【特許出願人】
 【識別番号】 000177634
 【氏名又は名称】 参天製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100083149
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 日比 紀彦
【選任した代理人】
 【識別番号】 100060874
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岸本 瑛之助
【選任した代理人】
 【識別番号】 100079038
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 渡邊 彰
【選任した代理人】
 【識別番号】 100069338
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 清末 康子
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 189822
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品。

【請求項 2】

容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体が、フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジン F 2 α 誘導体またはその塩である請求項 1 記載のプロスタグランジン含有製品。

【請求項 3】

フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジン F 2 α 誘導体が、ジフルオロプロスタグランジン F 2 α 誘導体である請求項 2 記載のプロスタグランジン含有製品。

【請求項 4】

ポリマーアロイにおけるポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの成分割合が、ポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／4～4／1である請求項 1 記載のプロスタグランジン含有製品。

【請求項 5】

水性液剤中に非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする請求項 1 記載のプロスタグランジン含有製品。

【請求項 6】

非イオン性界面活性剤がポリソルベート 80 またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 である請求項 5 記載のプロスタグランジン含有製品。

【請求項 7】

水性液剤が点眼液である請求項 1～6 記載のプロスタグランジン含有製品。

【請求項 8】

容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する方法。

【請求項 9】

容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を保存するためのポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器。

【書類名】明細書

【発明の名称】プロスタグランジン含有製品

【技術分野】

【0001】

本発明は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品に関する。

【背景技術】

【0002】

プロスタグランジンは、生理活性を有する物質であり、多数のプロスタグランジン誘導体が研究開発されている。眼科用途としては、例えば特許文献1、特許文献2、特許文献3に緑内障や高眼圧症の治療薬として有用なプロスタグランジン誘導体が開示されている。

【0003】

しかし、プロスタグランジン誘導体には、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性の性質を有するものがあり、このような性質をもつプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤については、容器に対する吸着性や水に対する溶解性の問題を改善する必要がある。他方、点眼液などの水性液剤を保存する樹脂製容器の材質としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン6などが知られている。

【0004】

特許文献4には、プロスタグランジンと界面活性剤を含むプロスタグランジン製品は、ポリエチレン樹脂製容器に保存するよりもポリプロピレン樹脂製容器に保存する方がより安定化されることが開示され、また、特許文献5には、ポリプロピレンを含む樹脂製容器にプロスタグランジンを安定に保存できることが開示されている。特許文献6は、水性液剤にポリソルベート80やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などの非イオン性界面活性剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の水に対する溶解性および樹脂製容器に対する吸着性を改善するものであるが、水性液剤を保存する樹脂製容器自体については検討されていない。

【特許文献1】特許第2721414号公報

【特許文献2】特開平2-108号公報

【特許文献3】特開平11-71344号公報

【特許文献4】特表2002-520368号公報

【特許文献5】国際公開第02/22106号パンフレット

【特許文献6】特開2002-161037号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を安定に保存するために、樹脂製容器の材質に着眼して、水性液剤中の有効成分であるプロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制することは重要な課題である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

そこで、本発明者は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を保存するのに適した樹脂製容器の材質について鋭意研究を行ったところ、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を顕著に抑制できることを見出し、本発明に至った。

【0007】

すなわち、本発明は、

(1) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品、

(2) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体が、フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF₂α誘導体またはその塩である前(1)記載のプロスタグランジン含有製品、

(3) フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF₂α誘導体が、ジフルオロプロスタグランジンF₂α誘導体である前(2)記載のプロスタグランジン含有製品、

(4) ポリマーアロイにおけるポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの成分割合が、ポリエチレンテレフタレート/ポリアリレート=1/4~4/1である前(1)記載のプロスタグランジン含有製品、

(5) 水性液剤中に非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする前(1)記載のプロスタグランジン含有製品、

(6) 非イオン性界面活性剤がポリソルベート80またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60である前(5)記載のプロスタグランジン含有製品、

(7) 水性液剤が点眼液である前(1)~(6)記載のプロスタグランジン含有製品、

(8) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する方法、

(9) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を保存するためのポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器、に関する。

【0008】

本発明の対象となるプロスタグランジン誘導体は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体(以下、「本プロスタグランジン誘導体」という。)であれば特に限定されないが、好ましくは、特開平11-71344または特開平10-251225に開示されているフッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF₂α誘導体が挙げられ、より好ましくは、特開平11-71344に開示されているジフルオロプロスタグランジンF₂α誘導体が挙げられ、特に好ましくは、特開平11-71344に開示されている15位に2個のフッ素原子を有するジフルオロプロスタグランジンF₂α誘導体が挙げられる。特に好ましい具体例として、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂α、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂α、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂α、もしくはそれらのアルキルエステル、またはそれらの塩が挙げられる。アルキルエステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステルが挙げられる。

【0009】

プロスタグランジン誘導体が容器に吸着しやすいとは、プロスタグランジン誘導体を水溶液にして容器に保存したとき、その含有率(含有率とは溶解させた本プロスタグランジンの量に対して、水溶液中に溶解して存在する量をいう。)が大きく低下することをいい、たとえば、本プロスタグランジン誘導体水溶液の濃度が、0.001%(%は特に記載しないかぎり、質量%を示す。以下同様。)の場合、60℃で1週間、ポリエチレン製容器またはポリプロピレン製容器に保存後、同化合物の10%以上が容器に吸着している状態をいう。

【0010】

また、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体とは、1 gのプロスタグランジン誘導体を溶解するのに1000 ml以上の水を要するものをいう（第十三改正 日本薬局方解説書 通則 A-51（1996））。

【0011】

本発明において、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器とは、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートをポリマーアロイ化することにより得られる樹脂製容器をいい、ポリマーアロイの手法としてはブロック共重合、グラフト共重合、ポリマーブレンドなどが挙げられる。ポリエチレンテレフタレートは、エチレングリコールとテレフタル酸又はテレフタル酸ジエステルとの縮合物であり、また、ポリアリレートは、ビスフェノールAとテレフタル酸、イソフタル酸又はこれらのエステルとの縮合物などである。本発明のポリエチレンテレフタレートおよびポリアリレートは、どのような縮合方法によって得られるものでもよい。

【0012】

本発明のポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイは、ブロック共重合、グラフト共重合、ポリマーブレンドのいずれの手法によって得られるものでもよく、例えばポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの混合物にアルカリ金属塩、熱安定剤などの添加剤を加えて加熱することによって得ることができる。市販されているポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイとしては、例えばユニチカ社製のU-8000、U-8400Hなどが挙げられる。

【0013】

ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイ中の各成分の割合は、特に制限されないが、好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／4～4／1であり、より好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／3～3／1であり、さらに好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／2～2／1である。

【0014】

ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器は、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートをポリマーアロイ化したものを成形加工することによって得られ、成形加工の手法としては、例えばインジェクションブローが挙げられる。容器の形状は限定されない。

【0015】

本発明においては、水性液剤中に非イオン性界面活性剤を配合してもよく、非イオン性界面活性剤は、本プロスタグランジン誘導体の水溶性を向上させることによって水性液剤中における本プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する。非イオン性界面活性剤の具体例としては、ポリソルベート80〔ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート〕、ポリソルベート60〔ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート〕、ポリソルベート40〔ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート〕、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート65〔ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート〕などのポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール〔プルロニックF68〕、ポリオキシエチレン（42）ポリオキシプロピレン（67）グリコール〔プルロニックP123〕、ポリオキシエチレン（54）ポリオキシプロピレン（39）グリコール〔プルロニックP85〕、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール〔プルロニックF127〕、ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール〔プルロニックL-44〕などのポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸ポリオキシル40、シヨ糖脂肪酸エステルなどが挙げられ、好ましくは、ポリソルベート80〔ポリオ

キシエチレンソルビタンモノオレート]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ステアリン酸ポリオキシル 40 などが挙げられる。また、これらの非イオン性界面活性剤はそれぞれ単独または 2 種以上を併せて使用できる。特に好ましい非イオン性界面活性剤としては、点眼液の添加物として汎用されるポリソルベート 80 [ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート] またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 が挙げられる。

【0016】

本発明のプロスタグランジン含有製品は、本プロスタグランジンが水に溶解した状態で存在することが望ましく、本プロスタグランジンの配合量は、水性液剤の用途等を考慮して適宜選択すればよい。例えば点眼剤とする場合は、点眼液中の本プロスタグランジン誘導体の配合量（濃度）は、対象疾患や症状等に応じて適宜選択できるが、0.00005～0.05% が好ましい。また、点眼液に非イオン性界面活性剤を配合する場合には、本プロスタグランジン誘導体の配合量に応じて非イオン性界面活性剤の配合量も適宜増減できるが、本プロスタグランジン誘導体の水溶性向上の観点から、非イオン性界面活性剤の濃度は、本プロスタグランジン誘導体の濃度の 5 倍以上に設定するのが好ましく、さらに水溶性を高める必要があるときには、10 倍以上に設定することが特に好ましい。

【0017】

本発明のプロスタグランジン含有製品が点眼剤であるときは、上記の非イオン性界面活性剤以外にエチレンジアミン四酢酸、ジブチルヒドロキシルエンなどの抗酸化剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、グリセリン、プロピレングリコールなどの等張化剤、ホウ酸、ホウ砂、クエン酸、リン酸水素二ナトリウム、 ϵ -アミノカプロン酸などの緩衝剤、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどの防腐剤等の製剤的に許容される種々の添加物を配合することができる。本プロスタグランジン誘導体を含む点眼液の調製方法は特別な手法や操作を要さず、汎用されている方法によって調製することができ、また、点眼液の pH は 3～8、特に 4～7 とするのが好ましい。

【発明の効果】

【0018】

後述する保存安定性試験の項で詳細に説明するが、本発明の水性液剤をポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製容器およびポリエチレンテレフタレート製容器のいずれに保存する場合よりも、水性液剤中の本プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を顕著に抑制できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下に、保存安定性試験（60℃、一週間）を実施して、本発明を詳しく説明するが、これは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0020】

【保存安定性試験】

（1）点眼液の調製

本プロスタグランジン誘導体の代表例として、0.0015% の 16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン F₂ α イソプロピルエステル（以下、本化合物という）を使用した。非イオン性界面活性剤（ポリソルベート 80）を用いて本化合物を精製水に溶解し、その後点眼液に通常用いられる浸透圧調整剤等を配合して、浸透圧が約 1 で、また、pH が約 6 の点眼液を得た。

【0021】

（2）樹脂製容器の製造

本発明の樹脂製容器は、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイ [U-8000 (ユニチカ社製): ポリエチレンテレフタレート約45%, ポリアリレート約55%] をインジェクションブローにて成形加工して得た。また、比較のための樹脂製容器は、ポリエチレン [ペトロセン175K (東ソー社製), 低密度ポリエチレン]、ポリプロピレン [J-225W (三井住友ポリオレフィン社製)] およびポリエチレンテレフタレート [PIFG5H (カネボウ合繊社製)] をそれぞれインジェクションブローにて成形加工して得た。容器は全て同形の点眼液用容器である。

【0022】

(3) 試験方法

「(2) 樹脂製容器の製造」で得た各樹脂製容器に滅菌処理を施した後、「(1) 点眼液の調製」で得た点眼液を入れた。ついで、これらの試料をアルミ製の防湿袋に入れて、60℃で一週間保存後、高速液体クロマトグラフィー法にて各樹脂製容器中の本化合物の含有率を測定した。これらの結果を表1に示す。なお、表中の実施例および比較例は各3例の平均値を示す。また、本化合物の含有率は、「(1) 点眼液の調製」で得た点眼液をガラス製容器に加え密封し、5℃で一週間保存した後の本化合物の含有率を基準(100%)として、求めた。

【表1】

	容器の材質	本化合物の含有率 (%)
実施例 1	PET / PAR ^{*1}	97.0
比較例 1	LDPE ^{*2}	83.1
比較例 2	PP ^{*3}	91.0
比較例 3	PET ^{*4}	91.8

【0023】

*1: U-8000 (ユニチカ社製)

*2: ペトロセン175K (東ソー社製)

*3: J-225W (三井住友ポリオレフィン社製)

*4: PIFG5H (カネボウ合繊社製)

【0024】

(4) 考察

表1から明らかなように、本化合物をポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製容器、ポリエチレンテレフタレート製容器に保存する場合よりも本化合物の含有率が高く、保存安定性に優れている。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を安定に保存するために、樹脂製容器の材質に着眼して、水性液剤中の有効成分であるプロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する。

【解決手段】 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 8 3 8 4 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 7 7 6 3 4]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号

氏 名 参天製薬株式会社